

Különnyomat  
az  
**ORVOSI SZEMLE**

1935. szeptemberi számból.

---

**AZ AGRANULOCYTOSISRÓL**

Írta:

Dr. AJTAY GYULA tanársegéd.

Közlemény a Szegedi M. Kir. Ferenc József  
Tudományegyetem Belgyógyászati Klinikájáról.  
Igazgató: Dr. RUSZNYÁK ISTVÁN egy. ny. r. tanár.



Az agranulocytosist *Schultz* írta le először 1922-ben. Akkori leírása alapján a kórképet a következő pontok jellemeznék: kizárólag középkorú nőknél fordul elő; a tonsillák necrotisáló gyulladása; magas lázzal járó-, egészében sepsishez hasonló kórkép; a fehérvérsejteknek, főképen a granulocytáknak nagyfokú megfogyása, vagy teljes eltűnése; icterus és halálos kimenetel. Lényeges anaemia és haemorrhagiás diathesis nincs.

*Schultz* leírása az utánvizsgálatoknak és közleményeknek hosszú sorát indította meg. Az utánvizsgálóknak csak egy kisebb száma támogatta *Schultz* azon felfogását, hogy az agranulocytosis jól körülhatárolt, önálló kórkép lenne. Maga *Schultz* is belátta részben a közlemények, de saját további észlelései alapján is, hogy definitiója már nem teljesen elfogadható. Láttá ugyanis, hogy a kórkép, bár ritkábban, de férfiaknál is előfordul s nincs szigorúan korhoz kötve. (3 hónapos csecsemőnél és 82 éves egyénnél is észlelték.) Az icterus sincs meg mindenik esetben. A necrosis nemcsak a tonsillán, hanem a nyálkahártyákon egyebütt is előfordulhat, sőt néha teljesen hiányozhatik is. Nem mindenik eset halálos. Tehát, mint pozitív jellemző tünetek maradtak: a fehérvérsejtkép jellemző eltérése, a nyálkahártyáknak necrosisra való hajlama s egészében a sepsishez hasonló kórkép, mint negatív tünetek pedig: a vörös vértesteknek és thrombocytáknak normális volta.

*E. Frank*, aki 1915-ben írta le a súlyos myelotoxicosist, panmyelophthisist „aleukia“ néven, 1925-ben a *Schultz* féle agranulocytosist egyszerűen az aleukia alcsoportjának vette. *Schultz*, *Friedmann*, *Reye*, *Elkeles*, *Licht* és *Hartmann* önálló betegségnek tartják az agranulocytosist továbbra is s véglegesen eldöntve még ma sincs ez a kérdés,

Az aetiologiát illetőleg is igen eltérőek a vélemények. Megdőltek, vagy igen kérdésesek azok a feltevések, hogy egy olyan bacterium, vagy vírus váltaná ki e betegséget, melynek mérge különös affinitással van a granulocytá apparatusához. A majdnem mindenik esetben meglevő sepsis-szerű kórkép miatt kézenfekvő volt pedig e gondolat, de az irodalmi adatokból ma már úgy látszik, hogy a sepsis, — ami különben is az eseteknek kisebb részében mutatható ki, — csak másodlagos s a védekező képességét veszített szervezetben könnyen létrejöhet. *Friedemann* endokrin zavarra is gondolt, főképen azért mert a betegség középkorú nőknél leggyakoribb. E nézet támogatására *Hartvich* közölt 2 olyan esetet ahol adnexa műtét ment előre. Ez a feltevés sem számíthatott elismerésre. Éppily kevésbé lehet elfogadni általános érvényűnek a májfunkció zavar szerepét, amit azon az alapon próbáltak felvenni, hogy obductionál több esetben májcirrhosist találtak. S hogy egyáltalában endogen toxinoknak, kóros anyagcsere termékeknek van-e jelentőségük az még teljesen felderítetlen. Exogen, medicinalis ártalmak közül a salvarsant, bismuthot, higany és aranykészítményeket, dinitrophenolt és utóbban a pyramidont említik főképen. A röntgen és thorium X. hatása is vezethet agranulocytosishoz s társulhat a különböző betegségekhez, mint leucemiához, aleucamiás lymphadenosishoz, lymphogranulomatosis, malária, diphtheria, májcirrhosis, stb.-hez. Átvihetőség, vagy az egyes esetek között epidemiologiai összefüggés nem állapítható meg.

A klinikai tünetekhez a már említetteken kívül még csak annyit fűzök, hogy az agranulocytosis felléptét többnyire egy heti, hevenyen kezdődő lázas szak előzi meg, legtöbbször torok panaszokkal. A nyálkahártyagyulladás az egyszerű huruttól a legsúlyosabb necrosisig minden fokozatban előfordulhat és nem ritka a gyomor-bélhuzamban sem. A betegség tartama néha csak egy-két nap, máskor pár hét, de évig tartó-, illetve recidiváló-, idült alakokat is írtak le. A klinikai tünetek középpontjában a már említett vérkép áll s innen van az elnevezés is.

A betegség megjelölésére különben igen sok nevet ajánlottak, amilyenek: angina agranulocytica, granulocytopenia, neutropenia maligna, mucositis necrotisans agranulocytica, agranulocytosis septicæmica simplex, myeloparesis stb.

Amilyen sokféle az elnevezés, majdnem annyi az agranulocytosisal járó kórformák rendszerbefoglalására, csoportosítására is az ajánlat. Nagy általánosságban 2 főcsoportot különböztetnek meg: primár, vagy essentiálist, ahol minden más betegségtől s ismeretes méreg vagus toxinhatástól függetlenül jön létre a betegség s másodszor secundár, vagy symptomaticus csoportot, ahol a kórkép egyrészt már fennálló betegségekhez csatlakozik, másrészt gyógyszeres és mérgehatások, valamint röntgen, thorium és egyébek váltják azt ki.

A betegség kórbonctanára vonatkozó irodalmi adatok hosszadalmas felsorolása helyett csak annyit említek meg, hogy legfontosabb tulajdonképpen a csontvelő szövettani lelete s még e legfontosabb egyetlen pontban is eltérők az eredmények és nézetek. Mert míg eleinte a periferiás vérletnek megfelelően úgy találták, hogy a csontvelőben a polyneoclearisok, többnyire az eosinophilok és basophilok is hiányoznak a myelocyták nagyfokú sorvadása mellett, addig később sok esetet közöltek, ahol vagy normális volt a csontvelő szövettani lelete, vagy éppen a fenti elemek túltengése volt megállapítható. Az agranulocytosisnál több esetben közölt normális csontvelői képet ma már egy szerző sem cáfolhatja meg. *Rohr* a 21 közölt agranulocytosis esetében a punctio sternalist, illetve a csontvelő vizsgálatot még élően elvégezte s összehasonlítás képen parallel még 400, részben egészséges, részben különböző betegségben szenvedő egyénnél végezte el a vizsgálatot. Ő a vérben található nagyfokú neutropenia mellett 3 csontvelőtípust különböztet meg: 1. Teljesen normálisat, ahol a fehérvérsejteknek a vérpályába való beáramlása gátolt. 2. A myelocytáknak neutrophyllé valóérésében állapítható meg a zavar, ennek következménye a neutropenia s szerinte ide sorolandó a monocytá

angina és monocytär reactióval járó agranulocytosis is. 3. E typusban a granulocyta-képzés teljes fejlődési gátlása észlelhető.

Bár a közölt agranulocytosis esetek száma elég nagy, mégis azt látjuk, hogy a betegségre vonatkozó felfogás több szempontból igen eltérő és véglegesen még az sem eldöntött, hogy vajon önálló betegségről van-e szó. Épen ezért érdemesnek látszik, hogy a klinikai anyagunkban észlelt 9 esetet is röviden ismertessem.

Az angina agranulocytica typusos képét a következő 5 esetben láttuk:

1., 31 éves nőbeteg. A klinikára való felvétel előtt otthon 3 napig betegeskedett 38—39° C. közötti lázzal. Betegségének második napján a bal szájpadiven keletkezett lepedék miatt kezelő orvosa a lepedéknek bacteriológiai vizsgálata nélkül 10,000 E. diphtheria serumot adott. Még aznap nagyfoku sensoricus és motoricus nyugtalansága lépett fel s betegségének negyedik napján be szállítják a klinikára. Felvételnél 38 C. fok hőmérséklet, nagyfoku elesettség, sensoricus nyugtalanság s egészben véve egy súlyos sepsishez hasonló kórkép. Icterus nincs, mirigyek nem nagyobbak. A balszájpadiven kb  $\frac{1}{2}$  cm. hosszú és 3—4 mm. széles sárgásfehér lepedék, amit minimális vérből udvar övez, különben halvány garatnyálkahártya, tonsillák nem nagyok. Igen rossz szív működés. Máj egy harántujjnyira tapintható, lép nem nagyobb. Fehérvérsejtszám köbmm.-enként 800 s a qual. vérképben kizárólag lymphocytákat találunk. Erélyes stimulálás mellett azonnali vérátömlesztést végzünk, de a beteg pár óra múlva exaltált. A kórszövettani feldolgozás folyamatban van.

2. 21 éves férfi. 1 héttel a klinikára való felvétele előtt tonsillitis follicularis keletkezett. Betegségének negyedik napján mindkét tonsillán 20 f. esnyi nagyságu necrosis, mérsékelten meg-nagyobbodott állalatti mirigyek, tapintható lép, magasabb láz. Kinti kezelőorvosa szerint vérképe ekkor lényeges eltérést nem mutatott. A következő napon, a már akkor bűzőssé vált tonsillák miatt 0,15 gr. Neosalvarsant kap a beteg. A betegség 7. napján a mirigyduzzanatok fokozódnak, inter-

mittáló, septicus lesz a láz s a beteget acut leucaemia gyanújával beszállítják a klinikára. Felvételnél sulyos sensoricus zavartság. Fehérsejtszám köbmm.-enként 760, kizárólag mind lymphocyták. Nagyobb anaemia és sárgaság nincs. Bacterologiai vérvizsgálat negatív. 6 óra múlva exitus.

3., 51 éves férfibeteg, a mentők szállítják a klinikára. 11 nap óta beteg. Otthoni láztábláján 38—39° C. közötti remittáló láza volt, rohamosan gyengült s az utóbbi napokban foghugsgennyesedés keletkezett. Családi és saját anamnesisében különben semmi említésreméltó. Felvételnél igen nagyfoku elesettség, 39,6° C. hőmérsék. Egyéb-ként minden lokális reactiót nélkülöző és inkább halvány garatképletek mellett a bal tonsillán filléresnyi, sárgás-fehér, felületes necrosis. Fellazult, pyorrhoeás foghús. Tapintható máj és lép. Igen rossz szív működés. Fehérvérsejtszám: 650, 02% lymphocytával. Nagy adag serum adagolás és erőyes stimulálás dacára pár óra múlva exitál.

4., 50 éves asszony — betegünknel typus tonsillitis follicularissal kezdődött a betegség magas lázzal és nagyfoku általános elesettséggel, de aránylag enyhe helyi tünetekkel. Betegségének harmadik napján hívnak orvost hozzá, aki a betegség ötödik napján a tonsillák felől, a gégefedő irányába terjedő phlegmone-szerű elváltozást talál enyhe subicterus és remittáló lázzal. A következő napon behozzák a klinikára. Felvételnél subicterus, alig nagyobb állalatti és nyaki mirigyek, 39 C. láz. Lokálisan a torokban nagyon kis lobos reactióval járó phlegmone, ami a nyelvgyökre terjedt. Tapintható máj és lép. Fehérvérsejtszám: 1,100, a qual. vérképben 98% lymphocytá. Anaemia nincs. Vértransfusió után acut deliriumot kap, majd másfél óra múlva exitál.

5., 40 éves nőbeteg, mindkét tonsillán felületes kis necrosissal, megnagyobbodott nyaki mirigyekkel. Nagyfoku elesettség, magas láz, igen sulyos, sepsisszerű kórkép, Minimális subicterus. Mirigyek, máj és lép nem nagyobbak. Fehérvérsejtszám köbmm.-enként 56, a qual. vérképben 100% lymphocytá. Nagy adag serumot kap, de másnap exitál.

Felsorolt 5 esetünk megfelel annak a körképnek, amit a beosztások szerint elsődleges agranulocytosisnak neveznek. Mind az 5 esetben torokfájással kezdődött a betegség s a tulajdonképeni agranulocytosis, illetőleg a nagyon súlyos körkép kitörését 3—11 napi lázas szak előzte meg. A jellemző vérleleten kívül közös jellemzői még ez 5 esetnek a gyors lefolyás és az, hogy mind halállal végződött.

6., Anaemia perniciosa-hoz társult az agranulocytosis egy 52 éves férfibetegünkénél, aki már évek előtt feküdt klinikánkon s az akkor végzett májkezelés után 3 évig tünetmentes volt. Az újabb klinikai felvételnél igen súlyos általános állapot, magas láz, testszerte bőrvérzés és bűzös stomatitis. Máj 2 h. ujjnyira tapintható, lép nem nagyobb. Nagyfokú és anaemia perniciosa-ra jellemző anaemia mellett fehérvérsejtszám cmm. enként: 700 80 % lymphocytával. Vérátömlesztés és májlökés után pár nappal a beteg javulni kezdett s néhány heti májkezelés után ismét teljesen megjavulva ment haza.

7., Ugyancsak secundär agranulocytosist látnunk egy 24 éves férfinél, aki 6 hetes, teljesen tisztázatlan aethiologiájú, súlyos sepsis-szerű körképpel került klinikára. Már felvételnél kifejezett granulocytopeniát mutatott, amely 2 heti észlelésünk alatt még fokozódott: 760 a fehérvérsejtszáma, 80% lymphocytával. A végén bronchopneumonia vezetett halálhoz.

8. Lymphoid leucaemiához társult az agranulocytosis egy 33 é. nőbetegünkénél, akinek fehérvérsejtszáma felvételnél 20,000 volt a megnagyobbodott nyaki- és inguinalis mirigyekre, valamint a lépre 180—180, vagyis összesen 540 R.-nyi röntgenbesugárzást kapott 3 napon belül. A fehérvérsejtszám gyorsan zuhan le 3,000-re a granulocyták majdnem teljes eltűnése mellett s minden lehető therápia dacára pár nap múlva exitál a beteg. Ismeretes ugy a leucaemia és agranulocytosis társulásának relativ gyakorisága, mint az agranulocytosist kiváltó külső okok közül a röntgen jelentősége.

9., Utolsó esetünk egy 34 é. asszony typhus



abdominalissal, akinek typhusát állandó, kistoku metrorrhagia complicalja. Felvételnél a typhusra jellemző vérvékép 3,000 fehérvérsejt számmal. A beteg hőcsökkenőtül amidopyrint kapott a szokásos napi 50—70 centigrammos adagban. Az ötödik héten a fehérvérsejtszám az előtti 3—4,000-ról 1,400-ra csökken s a kvalitatív vérvéképben 97 % a lymphocyta. A halál előtti napon bronchopneumoniát kap a beteg s a fehérvérsejtszám 11,300-ra emelkedik s már csak 23 % a lymphocyta.

Ezen esetünkkel kapcsolatban mutatok rá arra a tényre, hogy az agranulocytosis, illetve a szervezetnek ez a reakció-képtelensége nem irreversibilis állapot. Látható ez a perniciosához társult 6. sz. esetünkben is, de az irodalomban hosszú szünet után kiújuló eseteket is lehet találni.

Nem hagyhatom szó nélkül az amidopyrin szerepét az agranulocytosis kapcsolatban. Az utóbbi években ugyanis elsősorban amerikai, dán és holland szerzők sok agranulocytosist közöltek, amit pyramidon váltott ki. *Rohr* ez évben megjelent közleményében csak annyit említ erre vonatkozólag, hogy szigorú kritikával valószínűnek látszik, hogy a pyramidon és agranulocytosis között csak időbeli és nem oki összefüggés van. És valóban, ha csak saját eseteinket vesszük is szemügyre e szempontból, azt látjuk, hogy a legtöbb esetben majdnem egy heti lázas szak előzte meg az agranulocytosist s tudvalevő, hogy lázas állapotban ugyszólván minden beteg szed hőcsökkenőt és így igen gyakran amidopyrint is. Az agranulocytosis mégis ritka. Másrészt ha arra gondolunk, hogy a pyramidon a régihez viszonyítva elég nagy, napi 2—3 gr.-os adagokban alkalmazzuk intézetünkben is elég sok betegnél s csontvelő károsodást még sohasem észleltünk, *Rohr* véleményéhez kell csatlakoznunk.

Csekély számú esetünk nem jogosít fel arra, hogy ezekből az agranulocytosisra nagyon meszesemenő következtetéseket vonhassunk. De mégis végigtekintve eseteinket, véleményünk szerint ezek is kétségtelenül igazolják, hogy az agranulocytosis nem önálló megbetegedés, hanem a szervezetnek különböző endogen, vagy exogen ártalmakra ki-

váltódó kóros, reactióra való képtelensége. Nem fogható fel constitutionalis eredetűnek sem, mert elég nagy számban ismerünk oly eseteket, amelyek az előtti betegségeknel normális reactiót, mutattak. Ugy látszik tehát, hogy a megbetegedett szervezet időleges állapota, reactió-képessége a döntő s hogy ez miben rejlik, arra vonatkozólag ezidőszert semmi adatunk nincs.

*Schultz* első közleménye absolut rossz prognosist ad. A mi tapasztalataink eddig megközelítik ezt, hiszen 9 esetünk közül 8 végződött halállal. Az újabb irodalmi adatok megfelelő korai diagnosis mellett elég jó therápiás eredményről számolnak be. Therápiájában a szervezet, illetve a vérképző rendszer reactióképességét fokozó ingerektől várható jó eredmény. Ilyenek a csontvelő röntgenbesugárzása izgató, kis adagokkal, vérátömlesztés, ami különösen akkor hatásos, ha egyidejűleg anaemia is van. Próbálkoztak különböző szervkészítményekkel, így csontvelő és fehérvérsejt kivonatokkal, egyelőre kétes eredménnyel. Amerikai szerzők a pentose-nucleotid-ot ajánlják leginkább, melynek korai alkalmazásával akár 70% os gyógyulásról is beszámolnak. Valamennyi therápiai beavatkozás sikerességének első feltétele az, hogy lehető korai stádiumban, az agranulocytosis kezdetekor már alkalmazzuk. Ezt pedig nagyon megnehezíti azon körülmény, hogy mint eseteinkben is látható volt, igen gyakran egy banalis elsődleges megbetegedés váltja ki a reactiót. Ha az orvosi köztudatba át fog menni az, hogy e sajátos kórképpel is számolnunk kell, remélni lehet, hogy a therápiás eredmények javulni — s az életnek megmenthető esetek szaporodni fognak

## IRODALOM

- W. Schuttz: ... D. m. W. 1922. S: 1495.  
 Neue d. Klinik: 1933. S: 185.  
 U. Friedemann: Med. Klin: 1923. S: 1385.  
 U. Friedemann und Elkeles: D. m. W. 1931. S: 1097.  
 U. Friedemann: D. m. W. 1927. S: 2193.  
 I. Ottenheimer: Med. Klin. 1928. S: 1192.  
 A. Chassel: Klin. W. 1929 S: 1962:  
 K. Neinhardt: Münch. m. W. 1931. S: 711.  
 Dr. Vitéz Varga: Gyógyászat 1932. 569 old.  
 U. Strasser: Wiener klin. W. 1932. S: 548.  
 K. Rohr: Münch. m. W. 1935. S: 460: